

Indução Assimétrica Remota 1,5 em Adições de Enolatos de Boro de Metilcetonas a Aldeídos Aquirais

Ellen Christine Polo¹ (PG), Marco Antonio Barbosa Ferreira¹ (PG), Luiz Carlos Dias¹ (PQ)*

Instituto de Química - UNICAMP - caixa postal: 6154 - CAMPINAS - SP - CEP: 13083-970

*ldias@iqm.unicamp.br

Palavras Chave: Reação aldólica, metilcetona, enolatos de boro, estereoindução 1,5.

Introdução

A reação aldólica é um dos métodos mais eficientes e versáteis para a construção de novas ligações C-C de maneira regio-, diastereo- e enantiosseletiva sendo, portanto, amplamente empregada na síntese de produtos naturais.¹ Em 1989, Masamune e col. relataram pela primeira vez a indução remota 1,5, no artigo referente à síntese do fragmento [C1-C16] da Briostatina 1. Ao realizar a reação aldólica entre o enolato de boro da metilcetona **1** e o aldeído **2** utilizando Et₂BOTf foi obtido o aduto de aldol **3** com baixo senso de indução (*ds* = 66:33).¹

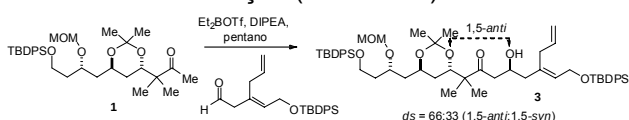


Figura 1. Resultado obtido por Masamune.

Neste trabalho, apresentamos a preparação da metilcetona **9** e os resultados obtidos das reações aldólicas entre o enolato de boro desta metilcetona e aldeídos aquirais. O objetivo é investigar a influência da estereoquímica relativa de acetônido 1,3-*anti* na estereoindução 1,5.

Resultados e Discussão

O tratamento de **4** com acetimidato de PMB e CSA seguido de oxidação com PCC resultou em **5** (65% em 2 etapas). A próxima etapa consistiu na reação aldólica entre o enolato de boro da metilcetona **5** e o aldeído **6** que forneceu o aduto **7** em excelente rendimento e seletividade (90%, *ds* > 95:05). Em seguida, **7** foi submetido a condições de redução estereosseletiva 1,3-*anti* levando a formação do diol que ao ser tratado com 2,2-DMP/CSA resultou no acetônido **8** (84% em 2 etapas, *ds* > 95:05). Em seguida, **8** foi tratado com DDQ, em meio de CH₂Cl₂:tampão, resultando no álcool (80%) que por fim foi oxidado nas condições de Swern fornecendo a metilcetona **9** em 82% de rendimento (Figura 2).

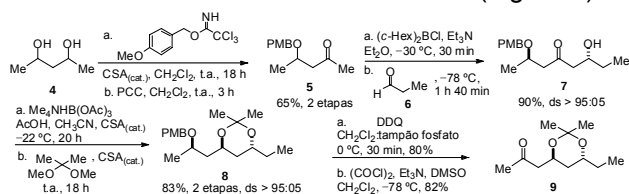


Figura 2. Preparação da metilcetona **9**.

Com a metilcetona **9** em mãos, realizamos os acoplamentos aldólicos com aldeídos aquirais. Sendo assim, a metilcetona **9** foi enolizada na presença de (c-Hex)₂BCl e Et₃N em Et₂O a -30 °C resultando no enolato **10**. Em seguida o aldeído foi adicionado a -78 °C fornecendo os adutos de aldol **11a-g** e **12a-g** (Figura 3). Os resultados obtidos estão apresentados na tabela 1.

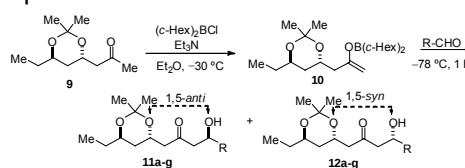


Figura 3. Reações aldólicas entre o enolato de boro da metilcetona **9** e aldeídos aquirais.

Tabela 1. Resultados obtidos nas reações aldólicas entre o enolato de boro **10** e aldeídos aquirais

Ent.	Aldeído (R)	<i>ds</i> ^a	Rend. (%) ^b
1	<i>i</i> -Pr (a)	78:22	88
2	Et (b)	69:31	76
3	<i>t</i> -Bu (c)	80:20	83
4	H ₂ C=C(Me) (d)	69:31	76
5	Ph (e)	74:26	86
6	<i>p</i> -PhNO ₂ (f)	75:25	88
7	<i>p</i> -PhOMe (g)	67:33	76

^a Proporção determinada por análise de RMN de ¹H e de RMN de ¹³C sem efeito NOE da mistura diastereoisomérica. ^b Determinados após purificação por cromatografia de SiO₂ flash.

Podemos concluir que as metilas na posição α carbonila não influenciam na seletividade da reação, sendo o acetônido 1,3-*anti* o responsável pela baixa seletividade observada por Masamune. No momento, estudos estão sendo realizados para determinar a estereoquímica relativa 1,5.

Conclusões

A metilcetona **9** foi preparada em 7 etapas com rendimento global de 32%. Os adutos de aldol obtidos a partir das reações aldólicas envolvendo o enolato de boro da metilcetona **9** foram obtidos em rendimentos muito bons e diastereosseletividade de moderada a boa.

Agradecimentos

Os autores agradecem a FAPESP, CNPQ e CAPES pelo apoio financeiro.

¹ Dias, L. C. e Aguilar, A. M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 451.